

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 14 MAR 2000

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 982640wo Me/	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/12		
Anmelder FORSSMANN, Wolf-Georg		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/07/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.03.00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel: +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Heckl, K Tel. Nr. +49 89 2399 8430 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-9 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-20 eingegangen am 08/02/2000 mit Schreiben vom 08/02/2000

Zeichnungen, Blätter:

1-6 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1.6.9-11part.12.13.14part.15part.16-18.19part.

Begründung:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1.6.9-11part,12,13,14part,15part,16-18,19part sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- siehe Beiblatt**
- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1.6.9-11part,12,13,14part,15part,16-18,19part sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

ad Sektion III

1. Ansprüche 1 und 6

- 1.1 Die Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 1 und 6 sind strukturell allein durch die **Anzahl der Aminosäuren zwischen den Cysteinen** charakterisiert. Dabei beansprucht Anspruch 1 Inhibitoren, die eine Domäne mit 4 Cysteinen aufweisen, Anspruch 6 solche mit 6 Cysteinen. Beide Ansprüche umfassen **jegliche Kombination von Aminosäuren zwischen den genannten Cysteinen solange dies zu einem Polypeptid mit der genannten Aktivität führt.**

Es ist aber weder der Beschreibung, noch dem genannten Stand der Technik zu entnehmen, nach welchen Regeln die Bereiche zwischen den Cysteinen aufzufüllen sind, um die beanspruchte Aktivität der Polypeptide sicherzustellen. Auch bleibt offen, ob außer den genannten Domänen noch weitere vorhanden sind, und ob allfällige weitere Teile der Polypeptide überhaupt erforderlich und wie diese zu gestalten wären (siehe zB. Anspruch 5, dem zufolge die Länge des Polypeptids über eintausend Aminosäuren betragen kann). Der Fachmann bleibt zur Lösung dieser Aufgabe ohne Unterstützung und müßte einen Erfolg seinem persönlichen Geschick oder Mißgeschick unterwerfen. Dies steht jedoch im klaren Widerspruch zu den Erfordernissen eines zumutbaren Aufwandes und einer vernünftigen Aussicht auf Erfolg. Die genannten Ansprüche müssen somit über den gesamten beanspruchten Bereich als unausführbar angesehen werden.

Dieser Mangel wird durch die Unteransprüche 2, 3 und 4 nur für die jeweils darin definierte Domäne behoben, sodaß sich auch keinem der Ansprüche 2-4 eine das gesamte Polypeptid betreffende, realisierbare technische Lehre entnehmen läßt.

Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieser Ansprüche abzugeben.

- 1.2 Erst Anspruch 5 definiert alle diese Domänen und führt somit - will der Fachmann der Beschreibung Glauben schenken - zu den genannten Inhibitoren. Dies würde auch auf eine Kombination der Lehre der Ansprüche 2-4 zutreffen.

2. Ansprüche 12 und 13 betreffen die Verwendung der Inhibitoren der Ansprüche 1-8 bzw. deren kodierender Nukleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von den im Anspruch 12 genannten Erkrankungen. Abgesehen von formalen Feststellungen dieser Art (siehe zB. Seite 6 der Beschreibung) enthält die Anmeldung keinen Nachweis über den tatsächlichen Effekt der genannten Polypeptide. Demnach muß die Ausführbarkeit der Ansprüche 12 und 13 bezweifelt werden. Dies trifft insbesondere aufgrund der Tatsache zu, daß die Ansprüche 1-4 und 6 auch nicht-natürlich vorkommende Polypeptide umfassen.

Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieser Ansprüche abzugeben.

3. Anspruch 18 betrifft die Verwendung von Antikörpern und Poly- oder Oligonukleotide zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der in den Ansprüchen 1-8 genannten Verbindungen verbunden sind. Daß diese Verbindungen dafür geeignet sind, muß allerdings bezweifelt werden. Dies aus folgenden Gründen:
- 3.1 Zunächst ist bei den Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 1-4 und 6 nicht ersichtlich, ob es sich um natürliche oder nicht-natürliche Polypeptide handelt. Bei der zweiten Kategorie von Inhibitoren kann eine "zu hohe Expression" gar nicht vorliegen. Damit macht auch die Lehre von Anspruch 18, soweit sich diese auf "eine zu hohe Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen" bezieht, keinen erkennbaren Sinn.
- 3.2 Soweit sich die Lehre von Anspruch 18 auf die natürlich vorkommende Peptide der Ansprüche 5, 7 und 8 bezieht, muß festgestellt werden, daß jeglicher Nachweis einer erfolgreichen Behandlung sowohl mit Antikörpern als auch mit Nukleinsäuren fehlt. Um die Frage der ausreichenden Offenbarung prüfen zu können, wäre zumindest ein entsprechendes Ausführungsbeispiel erforderlich. Ein solches liegt jedoch nicht vor. Das einzige Beispiel betrifft ein Verfahren zur "Messung der Proteinase Inhibition durch HF7665" und steht in keinem Zusammenhang mit der geforderten Anwendbarkeit.

- 3.3 So muß festgehalten werden, daß dem Anspruch 18 insgesamt keine nachvollziehbare technische Lehre zu entnehmen ist. Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieses Anspruchs abzugeben.
4. Damit erscheint auch die technische Lehre von Anspruch 16 (Diagnostikum) und Anspruch 17 (Arzneimittel) als nicht realisier- und prüfbar.
5. Dem Fachmann bleibt auch der Sinn von Anspruch 19, soweit sich dieser auf DNA/RNA bezieht, "die in der Transkription oder Translation...beteiligt sind", verborgen. Dies trifft auch auf Antisense-RNAs von Anspruch 15 zu, die "gegebenenfalls die Expression...verhindern".
6. Die Ansprüche 9-11, 14, 15 und 19 können daher nur soweit einer vorläufigen Prüfung unterzogen werden, als sich diese auf durch detaillierte strukturelle Merkmale definierte Polypeptide oder deren Nukleinsäuren beziehen.
7. Zusammenfassend wird daher festgestellt, daß sich die vorläufige internationale Prüfung nicht auf die Ansprüche 1, 6, 12, 13, 16-18 (gesamt), sowie auf 9-11, 14, 15 und 19 (teilweise) richten kann. Die Ansprüche 2-4 werden nur gemeinsam der Prüfung unterzogen.

ad Sektion V

1. Neuheit (Art.33(2) PCT):

Die im Internationalen Recherchenbericht genannten Dokumente beschreiben Serin-Proteinase-Inhibitoren, die sich durch die Anzahl der Aminosäuren zwischen den Cysteinen von den Serin-Proteinase-Inhibitoren der vorliegenden Anmeldung unterscheiden.

So gesehen, ist der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche, soweit diese der vorläufigen Prüfung unterzogen werden, neu.

2. Erfinderische Tätigkeit (Art.33(3) PCT):

Die Analyse der erfinderischen Tätigkeit für die beanspruchten Serin-Proteinase-Inhibitoren beschränkt sich auf den Gegenstand der Ansprüche 2-4 (zusammengenommen), 5, 7 und 8, sowie auf die sich darauf beziehenden Ansprüche 9-11, 14, 15, 19 und 20.

Der genannte Stand der Technik beschreibt bereits einige Serin-Proteinase-Inhibitoren, kann aber die durch die genannten Ansprüche definierten nicht nahelegen. Somit ist den Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 2-4 (zusammengenommen), 5, 7 und 8 eine erfinderische Tätigkeit zuzuerkennen.

Dies gilt auch für die Ansprüche 9-11, 14, 15, 19 und 20 soweit sich diese auf die erfinderischen Ansprüche beziehen.

A n s p r ü c h e

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren, zwischen dem zweiten und dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren und zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.
2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGLF,
DDFKKGERDGF1,
SAFRPFVRNGRLG,
KEYEKQVRNGRLF,
SQYONQAKNGILF,
NEYRKLVRNGKLA,

SEYRKSRRKNGRLF,
SEFRDQVRNGTLI,
SEYRHYVRNGRLP,
DEFRRLLQNGKLF,
AEYREQMKNGRLS oder
DEFRSQMKNGKLI.

3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFPQSLDGIMFINK,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,
TRESDPVRGPDGRMHGNK,
TRENDPIRGPDGKMHGNL,
TRENDPIQGPDGKVHGNT,
TRESDFVRGPDGKTHGNK.

TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRESDFVRDADGKSYNNQ oder

4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz

- 27 -

zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDPKKGERDGDFI-C-PDYVEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKVGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKSRRNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDFVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDFVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 ,

worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- er zwischen dem ersten und dem vierten Cystein und/oder dem zweiten und dem dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder
- er zwischen dem ersten und ^{einem} ~~fünft~~ fünften und/oder dem zweiten und dem vierten und/oder dem dritten und ^{einem} ~~sech~~ sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

- 28 -

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Fragment von VAKTI-1 (Seq. ID Nr. 1) oder VAKTI-2 (Seq. ID Nr. 2) handelt.
8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um HF 6479 (Seq. ID Nr. 3) oder HF 7665 (Seq. ID Nr. 4) handelt.
9. Nucleinsäure, kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 9 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 9.
12. Verwendung des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel.
13. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der

- 29 -

Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 12.

14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Gene verhindern (Antisense Verbindungen).
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 14 und/oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Bereiche verbunden sind.
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen beteiligt ist.
20. DNA gemäß Anspruch 19 mit der Seq. ID Nr. 5 oder Seq. ID Nr. 6.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

MEYERS, Hans-Wilhelm
VON KREISLER, SELTING & WERNER
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

Av	K	Sg	W	Da	H	IP	ME	TW	JH	KB
----	---	----	---	----	---	----	----	----	----	----

13. MRZ 2000

K F. 23.06.00 / 23.07.00

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

09.03.00

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
982640wo Me/

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP98/08424

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
23/12/1998

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
23/12/1997

Anmelder

FORSSMANN, Wolf-Georg

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Vullo, C

Tel. +49 89 2399-8061



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 982640wo Me/	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 23/12/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/12		
Anmelder FORSSMANN, Wolf-Georg		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/07/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.03.00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Heckl, K Tel Nr. +49 89 2399 8430 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-9 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-20 eingegangen am 08/02/2000 mit Schreiben vom 08/02/2000

Zeichnungen, Blätter:

1-6 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1,6,9-11part,12,13,14part,15part,16-18,19part.

Begründung:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/08424

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1,6,9-11part,12,13,14part,15part,16-18,19part sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- siehe Beiblatt
- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1,6,9-11part,12,13,14part,15part,16-18,19part sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	2-4 taken together,5,7,8, 9-11part,14,15,19 all part,20
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

ad Sektion III

1. Ansprüche 1 und 6

- 1.1 Die Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 1 und 6 sind strukturell allein durch die **Anzahl der Aminosäuren zwischen den Cysteinen** charakterisiert. Dabei beansprucht Anspruch 1 Inhibitoren, die eine Domäne mit 4 Cysteinen aufweisen, Anspruch 6 solche mit 6 Cysteinen. Beide Ansprüche umfassen **jegliche Kombination von Aminosäuren zwischen den genannten Cysteinen solange dies zu einem Polypeptid mit der genannten Aktivität führt.**

Es ist aber weder der Beschreibung, noch dem genannten Stand der Technik zu entnehmen, nach welchen Regeln die Bereiche zwischen den Cysteinen aufzufüllen sind, um die beanspruchte Aktivität der Polypeptide sicherzustellen. Auch bleibt offen, ob außer den genannten Domänen noch weitere vorhanden sind, und ob allfällige weitere Teile der Polypeptide überhaupt erforderlich und wie diese zu gestalten wären (siehe zB. Anspruch 5, dem zufolge die Länge des Polypeptids über eintausend Aminosäuren betragen kann). Der Fachmann bleibt zur Lösung dieser Aufgabe ohne Unterstützung und müßte einen Erfolg seinem persönlichen Geschick oder Mißgeschick unterwerfen. Dies steht jedoch im klaren Widerspruch zu den Erfordernissen eines zumutbaren Aufwandes und einer vernünftigen Aussicht auf Erfolg. Die genannten Ansprüche müssen somit über den gesamten beanspruchten Bereich als unausführbar angesehen werden.

Dieser Mangel wird durch die Unteransprüche 2, 3 und 4 nur für die jeweils darin definierte Domäne behoben, sodaß sich auch keinem der Ansprüche 2-4 eine das gesamte Polypeptid betreffende, realisierbare technische Lehre entnehmen läßt.

Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieser Ansprüche abzugeben.

- 1.2 Erst Anspruch 5 definiert alle diese Domänen und führt somit - will der Fachmann der Beschreibung Glauben schenken - zu den genannten Inhibitoren. Dies würde auch auf eine Kombination der Lehre der Ansprüche 2-4 zutreffen.

2. Ansprüche 12 und 13 betreffen die Verwendung der Inhibitoren der Ansprüche 1-8 bzw. deren kodierender Nukleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von den im Anspruch 12 genannten Erkrankungen. Abgesehen von formalen Feststellungen dieser Art (siehe zB. Seite 6 der Beschreibung) enthält die Anmeldung keinen Nachweis über den tatsächlichen Effekt der genannten Polypeptide. Demnach muß die Ausführbarkeit der Ansprüche 12 und 13 bezweifelt werden. Dies trifft insbesondere aufgrund der Tatsache zu, daß die Ansprüche 1-4 und 6 auch nicht-natürlich vorkommende Polypeptide umfassen.

Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieser Ansprüche abzugeben.

3. Anspruch 18 betrifft die Verwendung von Antikörpern und Poly- oder Oligonukleotide zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der in den Ansprüchen 1-8 genannten Verbindungen verbunden sind. Daß diese Verbindungen dafür geeignet sind, muß allerdings bezweifelt werden. Dies aus folgenden Gründen:
- 3.1 Zunächst ist bei den Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 1-4 und 6 nicht ersichtlich, ob es sich um natürliche oder nicht-natürliche Polypeptide handelt. Bei der zweiten Kategorie von Inhibitoren kann eine "zu hohe Expression" gar nicht vorliegen. Damit macht auch die Lehre von Anspruch 18, soweit sich diese auf "eine zu hohe Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen" bezieht, keinen erkennbaren Sinn.
- 3.2 Soweit sich die Lehre von Anspruch 18 auf die natürlich vorkommende Peptide der Ansprüche 5, 7 und 8 bezieht, muß festgestellt werden, daß jeglicher Nachweis einer erfolgreichen Behandlung sowohl mit Antikörpern als auch mit Nukleinsäuren fehlt. Um die Frage der ausreichenden Offenbarung prüfen zu können, wäre zumindest ein entsprechendes Ausführungsbeispiel erforderlich. Ein solches liegt jedoch nicht vor. Das einzige Beispiel betrifft ein Verfahren zur "Messung der Proteinase Inhibition durch HF7665" und steht in keinem Zusammenhang mit der geforderten Anwendbarkeit.

- 3.3 So muß festgehalten werden, daß dem Anspruch 18 insgesamt keine nachvollziehbare technische Lehre zu entnehmen ist. Ohne substantielle Grundlage sieht sich die Prüfungsstelle auch nicht in der Lage, eine vorläufige Meinung zur Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und gewerblichen Anwendbarkeit dieses Anspruchs abzugeben.
4. Damit erscheint auch die technische Lehre von Anspruch 16 (Diagnostikum) und Anspruch 17 (Arzneimittel) als nicht realisier- und prüfbar.
5. Dem Fachmann bleibt auch der Sinn von Anspruch 19, soweit sich dieser auf DNA/RNA bezieht, "die in der Transkription oder Translation...beteiligt sind", verborgen. Dies trifft auch auf Antisense-RNAs von Anspruch 15 zu, die "gegebenenfalls die Expression...verhindern".
6. Die Ansprüche 9-11, 14, 15 und 19 können daher nur soweit einer vorläufigen Prüfung unterzogen werden, als sich diese auf durch detaillierte strukturelle Merkmale definierte Polypeptide oder deren Nukleinsäuren beziehen.
7. Zusammenfassend wird daher festgestellt, daß sich die vorläufige internationale Prüfung nicht auf die Ansprüche 1, 6, 12, 13, 16-18 (gesamt), sowie auf 9-11, 14, 15 und 19 (teilweise) richten kann. Die Ansprüche 2-4 werden nur gemeinsam der Prüfung unterzogen.

ad Sektion V

1. Neuheit (Art.33(2) PCT):

Die im Internationalen Recherchenbericht genannten Dokumente beschreiben Serin-Proteinase-Inhibitoren, die sich durch die Anzahl der Aminosäuren zwischen den Cysteinen von den Serin-Proteinase-Inhibitoren der vorliegenden Anmeldung unterscheiden.

So gesehen, ist der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche, soweit diese der vorläufigen Prüfung unterzogen werden, neu.

2. Erfinderische Tätigkeit (Art.33(3) PCT):

Die Analyse der erfinderischen Tätigkeit für die beanspruchten Serin-Proteinase-Inhibitoren beschränkt sich auf den Gegenstand der Ansprüche 2-4 (zusammengenommen), 5, 7 und 8, sowie auf die sich darauf beziehenden Ansprüche 9-11, 14, 15, 19 und 20.

Der genannte Stand der Technik beschreibt bereits einige Serin-Proteinase-Inhibitoren, kann aber die durch die genannten Ansprüche definierten nicht nahelegen. Somit ist den Serin-Proteinase-Inhibitoren der Ansprüche 2-4 (zusammengenommen), 5, 7 und 8 eine erfinderische Tätigkeit zuzuerkennen.

Dies gilt auch für die Ansprüche 9-11, 14, 15, 19 und 20 soweit sich diese auf die erfinderischen Ansprüche beziehen.

09/582328

430 Rec'd PCT/PTO 23 JUN 2000

- 26 -

Ansprüche

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren, zwischen dem zweiten und dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren und zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.
2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,
DDFKKGERDGDFI,
SAFRPFVRNGRLG,
KEYEKQVRNGRLF,
SQYQNQAKNGILF,
NEYRKLVRNGKLA,

SEYRKSRKNGRLF,
SEFRDQVRNGTLI,
SEYRHYVRNGRLP,
DEFRRLLQNGKLF,
AEYREQMKNGRLS oder
DEFRSQMKNGKLI.

3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,
TRESDPVRGPDGRMHGNK,
TRENDPIRGPDGKMHGNL,
TRENDPIQGPDGKVHGNT,
TRESDPVRGPDGKTHGNK.

TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRESDPVRDADGKSYNNQ oder

4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz

- 27 -

zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einer der Formeln

R₁-C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C-R₂
 R₁-C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYVEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C-R₂
 R₁-C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
 R₁-C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C-R₂
 R₁-C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C-R₂
 R₁-C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKVHGNT-C-SM-C-R₂
 R₁-C-SEYRKSRRNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNL-C-SM-C-R₂
 R₁-C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C-R₂
 R₁-C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C-R₂
 R₁-C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C-R₂
 R₁-C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C-R₂
 R₁-C-DEFRSQMKNKGLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C-R₂,

worin R₁ NH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist und R₂ COOH, CONH₂, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist.

6. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- er zwischen dem ersten und dem vierten Cystein und/oder dem zweiten und dem dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder
- er zwischen dem ersten und ^{einem} ~~fünft~~ fünften und/oder dem zweiten und dem vierten und/oder dem dritten und ^{einem} ~~sechsten~~ sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

- 28 -

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Fragment von VAKTI-1 (Seq. ID Nr. 1) oder VAKTI-2 (Seq. ID Nr. 2) handelt.
8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um HF 6479 (Seq. ID Nr. 3) oder HF 7665 (Seq. ID Nr. 4) handelt.
9. Nucleinsäure, kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 9 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 9.
12. Verwendung des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel.
13. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der

- 29 -

Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 12.

14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Gene verhindern (Antisense Verbindungen).
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 14 und/oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Bereichen verbunden sind.
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen beteiligt ist.
20. DNA gemäß Anspruch 19 mit der Seq. ID Nr. 5 oder Seq. ID Nr. 6.

16x1
Translation
0500

09/582329

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED
FEB 9 2001
PCT/EP/98/08424

Applicant's or agent's file reference 982640wo Me		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/08424	International filing date (day month year) 23 December 1998 (23.12.98)	Priority date (day month year) 23 December 1997 (23.12.97)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12, 15/11, C07K 14/81, 16/38, A61K 31/70, 38/57, 48/00, G01N 33/68, C07H 21/04			
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg			

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.



This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 4 sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☐ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☐ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 July 1999 (12.07.99)	Date of completion of this report 09 March 2000 (09.03.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/08424

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments)*

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-9 . as originally filed.
 pages _____ . filed with the demand.
 pages _____ . filed with the letter of _____
 pages _____ . filed with the letter of _____
- ☒ the claims. Nos. _____ . as originally filed.
 Nos. _____ . as amended under Article 19.
 Nos. _____ . filed with the demand.
 Nos. 1-20 . filed with the letter of 08 February 2000 (08.02.2000)
 Nos. _____ . filed with the letter of _____
- ☒ the drawings. sheets/fig 1-6 . as originally filed.
 sheets/fig _____ . filed with the demand.
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages _____
- ☐ the claims. Nos. _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/08424

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1,6,9-11 in part, 12, 13, 14 in part, 15 in part, 16-18, 19 in part

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1,6,9-11 part, 12, 13, 14 part, 15 part, 16-18 part, 19 part are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
See supplemental sheet.

- ☒ the claims, or said claims Nos. 1,6,9-11 in part, 12, 13, 14 in part, 15 in part, 16-18, 19 in part are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III

1. Claims 1 and 6

- 1.1 The serine proteinase inhibitors of Claims 1 and 6 are structurally characterised only by the **number of amino acids located between the cysteines**. Claim 1 is directed to inhibitors having a domain with four cysteines, Claim 6 to inhibitors with six cysteines. Both claims include **any combination of amino acids between said cysteines, as long as it yields a polypeptide with the activity indicated**.

However, neither the description nor the cited prior art indicates what rules should be followed to fill the areas between the cysteines in order to ensure the claimed activity of the polypeptides. It also remains open whether further domains are also available besides the domains indicated, and whether all possible further parts of the polypeptide are at all required and how they should be designed (see, for example, Claim 5, according to which the polypeptide length can run to over one thousand amino acids). A person skilled in the art is not helped to solve this problem and must rely on his own skill to succeed. However, this clearly contradicts the requirements of acceptable effort and reasonable prospects of success. Consequently, said claims must be considered impracticable over the whole claimed scope.

This defect is corrected by dependent Claims 2, 3 and 4 only for the domain defined in each of them,

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III

and therefore no practicable technical teaching regarding the whole polypeptide can be found in any of Claims 2-4.

Without a substantial basis, the Examining Authority also does not feel in a position to give a preliminary opinion on the novelty, inventive step and industrial applicability of these claims.

- 1.2 All these domains are defined for the first time only in Claim 5, which therefore leads to said inhibitors, insofar as a person skilled in the art can give credence to the description. This would also apply to a combination of the teachings of Claims 2-4.
2. Claims 12 and 13 concern the use of the inhibitors as per Claims 1-8 and of the nucleic acids that code therefor as per Claim 9 in order to produce a medicament for treating the diseases indicated in Claim 12. Apart from formal statements of this type (see, for example, page 6 of the description), the application does not provide any proof of the actual effect of said polypeptides. Consequently, the practicability of Claims 12 and 13 must be called into question, in particular owing to the fact that Claims 1-4 and 6 also comprise polypeptides that do not occur naturally.

Without a substantial basis, the Examining Authority also does not feel in a position to give

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BCX III

a preliminary opinion on the novelty, inventive step and industrial applicability of these claims.

3. Claim 18 concerns the use of antibodies and poly- or oligonucleotides for producing a medicament for treating diseases associated with too high an expression of the compounds mentioned in Claims 1-8. However, there is reason to doubt that these compounds are suitable therefor, for the following reasons:

- 3.1 Firstly, it is not clear whether the serine proteinase inhibitors of Claims 1-4 and 6 are natural or non-natural polypeptides. In the second category of inhibitors, "too high an expression" is not at all possible. Consequently, the teaching of Claim 18, insofar as it concerns "too high an activity of the compounds according to the invention", cannot be perceived to make any sense.
- 3.2 Insofar as the teaching of Claim 18 concerns the naturally occurring peptides as per Claims 5, 7 and 8, it must be noted that no proof is provided of a successful treatment, either with antibodies or with nucleic acids. At least one corresponding embodiment would be required in order to enable the question of sufficient disclosure to be examined. However, such an embodiment is not available. The only example concerns a method for "measuring proteinase inhibition by HF7665" and is not related to the required applicability.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III

- 3.3 It must therefore be noted that no reproducible technical teaching can be found in the whole of Claim 18. Without a substantial basis, the Examining Authority also does not feel in a position to give a preliminary opinion on the novelty, inventive step and industrial applicability of this claim.
4. Consequently, it does not appear possible to implement and examine the technical teaching of Claim 16 (diagnostic agent) and Claim 17 (medicament) either.
5. The meaning of Claim 19, insofar as it concerns DNA/RNA "that participate... in transcription or translation", also remains mysterious to a person skilled in the art. This also applies to the antisense-RNAs as per Claim 15, which "may hinder... expression".
6. Claims 9-11, 14, 15 and 19 can therefore be submitted to preliminary examination only insofar as they concern polypeptides or their nucleic acids defined by detailed structural features.
7. In short, therefore, it is noted that the international preliminary examination cannot concern Claims 1, 6, 12, 13 and 16-18 (in their totality), nor Claims 9-11, 14, 15 and 19 (in part). The examination concerns Claims 2-4 only when taken together.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2-4 taken together, 5, 7, 8, 9-11 in part, 14, 15, 19 all parts, 20	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	2-4 taken together, 5, 7, 8, 9-11 in part, 14, 15, 19 all parts, 20	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	2-4 taken together, 5, 7, 8, 9-11 in part, 14, 15, 19 all parts, 20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Novelty (PCT Article 33(2)):**

The international search report citations describe serine proteinase inhibitors that differ from the serine proteinase inhibitors of the present application by the number of amino acids located between the cysteines.

In that respect, the subject matter of the present claims is novel, insofar as it can be submitted to preliminary examination.

2. Inventive step (PCT Article 33(3)):

The analysis of the inventive step of the claimed serine proteinase inhibitors is limited to the subject matter of Claims 2-4 (taken together), 5, 7 and 8, and also to Claims 9-11, 14, 15, 19 and 20, which refer to the former claims.

Said prior art already describes some serine proteinase inhibitors but cannot suggest those defined by said claims. Consequently, an inventive step should be recognised in the serine proteinase

inhibitors as per Claims 2-4 (taken together), and 5, 7 and 8.

This also applies to Claims 9-11, 14, 15, 19 and 20, insofar as they refer to the inventive claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No

PCT/EP 98/08424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/12 C12N15/11 C07K14/81 C07K16/38 A61K31/70
A61K38/57 A61K48/00 G01N33/68 C07H21/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C12N A61K G01N C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 300 459 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 25 January 1989 see claims; examples	1, 9, 10, 12, 14
A	WO 95 02055 A (LASKOWSKI MICHAEL ; ANDERSON STEPHEN (US)) 19 January 1995 see SeqID 13 see claims; figures 1-3; examples	1
A	WO 97 15670 A (ARRIS PHARM CORP) 1 May 1997 see claims; figures	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 1999

Date of mailing of the international search report

02/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08424

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0300459 A	25-01-1989	JP 1027473 A	30-01-1989
WO 9502055 A	19-01-1995	AU 7257994 A	06-02-1995
WO 9715670 A	01-05-1997	AU 7476296 A	15-05-1997

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 25 August 1999 (25.08.99)	
International application No. PCT/EP98/08424	Applicant's or agent's file reference 982640wo Me
International filing date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)	Priority date (day/month/year) 23 December 1997 (23.12.97)
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

12 July 1999 (12.07.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740 14 35

Authorized signatory

A. Karkachi

Telephone No.: (41-22) 740 14 35

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 982640wo Me	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/ 08424	Internationales Anmeldedatum (Tag, Monat, Jahr) 23/12/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag, Monat, Jahr) 23/12/1997
Anmelder FORSSMANN, Wolf-Georg et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Serin-Protease-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass der Serin-Protease-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen enthält, wobei sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren befindet, sich zwischen dem zweiten und drittem Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren befindet und sich zwischen dem dritten und viertem Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet. Die Serin-Protease-Inhibitoren können für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie z.B. akuter oder chronischer Cervixentzündungen oder Tonsillitis verwandt werden sowie für die Prophylaxe der Lungenemphysebildung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08424

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/12 C12N15/11 C07K14/81 C07K16/38 A61K31/70
A61K38/57 A61K48/00 G01N33/68 C07H21/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K C12N A61K G01N C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 300 459 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 25. Januar 1989 siehe Ansprüche; Beispiele ---	1,9,10, 12,14
A	WO 95 02055 A (LASKOWSKI MICHAEL ;ANDERSON STEPHEN (US)) 19. Januar 1995 siehe SeqID 13 siehe Ansprüche; Abbildungen 1-3; Beispiele ---	1
A	WO 97 15670 A (ARRIS PHARM CORP) 1. Mai 1997 siehe Ansprüche; Abbildungen -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08424

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0300459	A	25-01-1989	JP	1027473 A	30-01-1989
WO 9502055	A	19-01-1995	AU	7257994 A	06-02-1995
WO 9715670	A	01-05-1997	AU	7476296 A	15-05-1997

PATENT COOPERATION TREATY

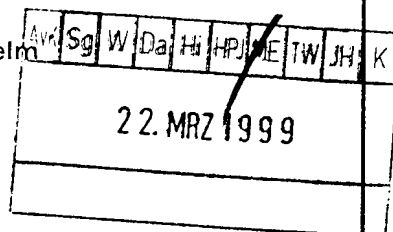
PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans-Wilhelm
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 12 March 1999 (12.03.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 982640wo Me	
International application No. PCT/EP98/08424	International filing date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 December 1997 (23.12.97)
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
23 Dec 1997 (23.12.97)	197 57 572.2	DE	24 Febr 1999 (24.02.99)
08 Janu 1998 (08.01.98)	198 00 363.3	DE	24 Febr 1999 (24.02.99)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

N. Fischer

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans-Wilhelm
Postfach 10 22 41
D-50462 Köln
ALLEMAGNE

A K S g W Da H HP J M E TW JH K

16. JUL. 1999

F: 72.06.00 / 23.04.00

Date of mailing (day/month/year) 08 July 1999 (08.07.99)		
Applicant's or agent's file reference 982640wo Me		
International application No. PCT/EP98/08424	International filing date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)	Priority date (day/month/year) 23 December 1997 (23.12.97)
Applicant FORSSMANN, Wolf-Georg et al		

IMPORTANT NOTICE

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
EP,JP,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
CA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
08 July 1999 (08.07.99) under No. WO 99/33974

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

Continuation of Form PCT/IB/308

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

Date of mailing (day/month/year) 08 July 1999 (08.07.99)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference 982640wo Me	International application No. PCT/EP98/08424
<p>The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC 1/US 96/17153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/15 C07K19/00 C07K14/81 C12N9/54 C12N1/21
C11D3/386

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 00418 A (GENENCOR INT) 7 January 1993	1-8, 10-17, 19-21
X	see the whole document ---	12
Y	WO 92 03529 A (NOVONORDISK AS) 5 March 1992	1-7,9, 11-16, 18-21
X	see the whole document ---	12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 1997

Date of mailing of the international search report

11.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van der Schaal, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US WITTEMAN, AGNES M. ET AL: "Food allergens in house dust" XP002025987 see abstract & INT. ARCH. ALLERGY IMMUNOL. (1995), VOLUME DATE 1995, 107(4), 566-8 CODEN: IAAIEG;ISSN: 1018-2438, 1995,	1-21
Y	--- DATABASE MEDLINE Accession no. 88088388, 1988 D. BERNSTEIN ET AL: "Clinical and immunological studies among egg-processing workers with occupational asthma" XP002025988 see abstract & JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 80, no. 6, December 1987, pages 791-797,	1-21
Y	--- PROTEIN ENGINEERING, vol. 8, no. 1, 1 January 1995, pages 45-52, XP000500392 SZARDENINGS M ET AL: "HIGHLY EFFECTIVE PROTEASE INHIBITORS FROM VARIANTS OF HUMAN PANCREATIC SECRETORY TRYPSIN INHIBITOR (HPSTI): AN ASSESSMENT OF 3-D STRUCTURE-BASED PROTEIN DESIGN" see the whole document especially page 45, right column, paragraph 2	1-21
Y	--- WO 91 00912 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 24 January 1991 see the whole document especially page 17, lines 15-22	1-21
Y	--- JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, vol. 109, no. 3, 1 March 1991, pages 377-382, XP000145568 SHUICHI KOJIMA ET AL: "INHIBITION OF SUBTILISIN BPN' BY REACTION SITE P1 MUTANTS OF STREPTOMYCES SUBTILISIN INHIBITOR1" see the whole document	9,18
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 1/US 96/17153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 83, 1986, WASHINGTON US, pages 6692-6696, XP002019052 R. THOMPSON AND K. OHLSSON: "Isolation, properties, and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor...." see figure 7 ---	7
A	WO 95 17885 A (UNIV RUTGERS ;ANDERSON STEPHEN (US); RYAN RAYMOND (US)) 6 July 1995 see page 6-8 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 96/17153

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9300418 A	07-01-93	US 5178789 A CA 2111970 A EP 0591445 A JP 7501350 T	12-01-93 07-01-93 13-04-94 09-02-95
WO 9203529 A	05-03-92	DE 69101557 D DE 69101557 T EP 0544777 A ES 2062812 T JP 6500142 T	05-05-94 14-07-94 09-06-93 16-12-94 06-01-94
WO 9100912 A	24-01-91	NONE	
WO 9517885 A	06-07-95	US 5550213 A AU 1515295 A	27-08-96 17-07-95

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/12, 15/11, C07K 14/81, 16/38, A61K 31/70, 38/57, 48/00, G01N 33/68, C07H 21/04	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/33974 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juli 1999 (08.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08424 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Dezember 1998 (23.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 57 572.2 23. Dezember 1997 (23.12.97) DE 198 00 363.3 8. Januar 1998 (08.01.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jürgen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE). STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; Dohmeyers Weg 25, D-30625 Hannover (DE). KREUTZMANN, Peter [DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 Magdeburg (DE). (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: SERINE PROTEINASE INHIBITORS (54) Bezeichnung: SERIN-PROTEINASE-INHIBITOREN (57) Abstract <p>The invention relates to a serine proteinase inhibitor, characterised in that it has a domain with four cysteines, with a sequence of 13 amino acids located between the first cysteine and the second cysteine, a sequence of 18 amino acids located between the second cysteine and the third cysteine and a sequence of 2 amino acids located between the third cysteine and the fourth cysteine. The inventive serine proteinase inhibitors can be used for treating inflammatory diseases such as acute or chronic cervical inflammations or tonsillitis, and for preventing pulmonary emphysema.</p> (57) Zusammenfassung <p>Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen enthält, wobei sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren befindet, sich zwischen dem zweiten und dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren befindet und sich zwischen dem dritten und vierten Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet. Die Serin-Proteinase-Inhibitoren können für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen wie z.B. akuter oder chronischer Cervixentzündungen oder Tonsillitis verwandt werden sowie für die Prophylaxe der Lungenemphysembildung.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Serin-Proteinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, cDNA kodierend für Serin-Proteinase-Inhibitoren, Arzneimittel enthaltend die Inhibitoren oder deren codierende Nucleinsäure, Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Indikationen, Antikörper oder Antikörperfragmente gegen Epitope der erfindungsgemäßen Verbindungen, Poly- oder Oligonucleotide, die mit Genen der erfindungsgemäßen Verbindungen hybridisieren, ein Diagnostikum zum Aufspüren der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie Arzneimittel enthaltend Antikörper oder Poly- oder Oligonucleotide gemäß der Erfindung.

Proteolytische Prozesse spielen in allen Organismen eine bedeutende physiologische Rolle, wobei zwischen unspezifischen und spezifischen proteolytischen Reaktionen zu unterscheiden ist. Zu den ersten gehören beispielsweise der Nahrungsaufschluß im Verdauungstrakt durch Endopeptidasen sowie der intrazelluläre Abbau verbrauchter endogener Substanzen und phagozytierten Materials durch lysosomale Proteinasen. Spezifische Proteolysen dienen meistens der Überführung eines Proenzym in die aktive Form wie bei der

Überführung von Trypsinogen in Trypsin und Chymotrypsinogen in Chymotrypsin sowie bei den Kallikrein-Kinin-Kaskaden und der Blutgerinnungskaskade. Je nach Beschaffenheit des reaktiven Zentrums der daran beteiligten Proteinase werden diese in die Klassen der Serin-Proteinase (z.B. Chymotrypsin, Trypsin, Elastase und Kathepsin G), der Aspartat-Proteinase (z.B. Kathepsin D, Kathepsin E und Pepsin), der Cystein-Proteinase (z.B. Kathepsin B, Kathepsin H und Kathepsin L) und der Metallo-Proteinase (z.B. Kollagenase und Thermolysin) unterteilt.

Um die oft kaskadenartig verlaufenden proteolytischen Prozesse gegenregulieren zu können, verfügt der Organismus über eine Reihe von anderen Proteinen, den Proteinase-Inhibitoren (zur Übersicht siehe Laskowski und Kato, 1980 und Bode und Huber, 1992). So schützen die in der Leber synthetisierten, humanen Plasma-Proteinase-Inhibitoren α_1 -Antichymotrypsin und α_1 -Proteinase-Inhibitoren das Lungengewebe vor unspezifischem Angriff durch die Proteinase Kathepsin G bzw. Elastase aus polymorphkernigen Lymphozyten. Bei einem Ungleichgewicht zwischen Proteinase und ihren spezifischen Inhibitoren kann es zum Auftreten pathologischer Effekte kommen. Ein übermäßiges Verhältnis von Elastase zu α_1 -Proteinase-Inhibitor erhöht beispielsweise bei Patienten mit genetisch bedingtem Mangel an diesem Faktor das Risiko der Bildung eines Lungenemphysems um ca. 20 bis 30fach gegenüber der Normalbevölkerung (Carrel und Owen, 1980). Bei Rauchern wird die Emphysembildung mittels Oxidation der im reaktiven Zentrum des α_1 -Proteinase-Inhibitors befindlichen Aminosäure Methionin durch im Zigarettenrauch enthaltene Oxidantien begünstigt (Miller und Kushner, 1969; Ohlsson et al., 1980). Auch im Falle der Infektion mit Gram-negativen Bakterien können deren Endotoxine eine Desintegration von Phagozyten und damit die Ausschüttung lysosomaler Proteinase verursachen, was durch den erhöhten Verbrauch an Proteinase-Inhibitoren unkontrollierte Gewebsschädigung und Entzündungen verursachen kann. Aus diesem Grund besitzen bestimmte

- 3 -

Proteinase-Inhibitoren ein hohes therapeutisches Potential (siehe z.B. Fritz, 1980).

Das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem besteht darin, weitere Inhibitoren von Serin-Proteinasen zur Verfügung zu stellen. Des weiteren sollten die für die erfindungsgemäßen Inhibitoren kodierenden Gene bzw. cDNA zur Verfügung gestellt werden.

Spezifisches Merkmal der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren ist, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 0 bis 20 Aminosäuren befindet oder der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit sechs Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 7 bis 20 Aminosäuren befindet.

Bevorzugterweise befindet sich zwischen einem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 13 Aminosäuren und/oder zwischen einem zweiten und einem dritten Cystein eine Sequenz von 18 Aminosäuren und/oder zwischen einem dritten und vierten Cystein eine Sequenz von 2 Aminosäuren.

Es wird insbesondere bevorzugt, daß die Sequenz zwischen einem ersten und zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,
DDFKKGERDGDFI,
SAFRPFVRNGRLG,
KEYEKQVRNGRLF,
SQYQNQAKNGILF,
NEYRKLVRNGKLA,

SEYRKSRKNGRLF,
SEFRDQVRNGTLI,
SEYRHYVRNGRLP,
DEFRRLLQNGKLF,
AEYREQMKNGRLS oder
DEFRSQMKNGKLI

und/oder die Sequenz zwischen einem zweiten und dritten Cystein ausgewählt wird aus

- 4 -

PQDKKFFQSLDGIMFINK,	TRENDPIQGPDPGKMHGNT,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,	TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRESDPVRGPDGRMHGNK,	TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPIRGPDGKMHGNL,	TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRENDPIQGPDPGKVHGNT,	TRESDPVRDADGKSYNNQ oder
	TRESDPVRGPDGKTHGNK

und/oder die Sequenz zwischen einem dritten und vierten Cystein ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

Besonders bevorzugt wird, daß der erfindungsgemäße Serin-Proteinase-Inhibitor einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGDGI-C-PDYEA VCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDPGKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKS RKNRRLF-C-TRENDPIQGPDPGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGRLS-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKNGKLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 ,

worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist, entspricht.

Es ist weiterhin bevorzugt, daß die Serin-Proteinase ein oder mehrere Disulfidbrücken aufweist. Dabei ist besonders bevorzugt, daß er zwischen dem ersten und vierten Cystein und/oder dem zweiten und dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder daß er zwischen dem ersten und fünften Cystein und/oder

dem zweiten und vierten Cystein und/oder dem dritten und sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

Bevorzugte Vertreter der erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitoren sind die Verbindungen HF 6479 und HF 7665 sowie Fragmente der Proteine VAKTI-1 und VAKTI-2 gemäß den Figuren 1 und 2.

Aus den Figuren 1 bis 3 lassen sich neben der Aminosäuresequenz der erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen auch weitere Informationen bezüglich der cDNA, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodiert, entnehmen. Insbesondere werden die entsprechenden Motive und Primer hybridisierenden Stellen angegeben.

Die erfindungsgemäße Verbindung HF 3479 weist eine Masse von 6.479 Dalton auf, diejenige von HF 7665 beträgt 7.665 Dalton, beide wurden aus Hämofiltrat aufgereinigt.

Erfindungsgemäß beansprucht wird auch eine cDNA, kodierend für die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere eine cDNA mit der Nucleinsäuresequenz gemäß Figuren 1 bis 2.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneimittel geeignet. Gegebenenfalls werden sie zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen appliziert.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen Proteinase-Inhibitoren werden vorzugsweise in Mengen von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Patienten verabreicht. Als Verabreichungsform kommen alle galenischen Zubereitungen für Peptidwirkstoffe in Frage. Die Arzneimittel enthaltend Nucleinsäuren gemäß der Erfindung werden vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht eines entsprechenden Patienten verabreicht. Hier kommen als galenische Verabreichungsformen solche in Betracht, die zur Applikation von Nucleinsäuren geeignet sind, ohne daß die Nucleinsäuren

vor Erreichen des Wirkortes durch Stoffwechseleinflüsse unwirksam gemacht werden. Als galenische Verabreichungsform können z.B. Liposomen eingesetzt werden, in denen die Nucleinsäuren befindlich sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen kommen insbesondere zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen oder anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitor-mangel in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei Mangel an Serin-Proteinase-Inhibitoren verabreicht werden, um endogene Defizite auszugleichen. Die Nucleinsäuren können, direkt oder an geeignete Vehikel gekoppelt, auch zum Einsatz in der Gentherapie gelangen. Als geeignete Vektoren kommen insbesondere attenuierte Adenoviren, in die entsprechenden Gene inkorporiert werden, in Frage.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide, insbesondere VAKTI-I und VAKTI-II, können zur Herstellung von Antikörpern oder Antikörperfragmenten dienen. Diese werden in einfacher Weise durch Immunisierung geeigneter Säuger hergestellt. Durch an sich bekannte Operationen können die Antikörper auch humanisiert werden, so daß diese Antikörper ebenfalls zum therapeutischen Einsatz gelangen können. Antikörper oder Antikörperfragmente können dann zur Regulation von Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen die Proteinase-Inhibitoren pathologisch exprimiert werden. Ebenso können zu den erfindungsgemäßen Nucleinsäuren komplementäre Antisense-Nucleinsäuren zum therapeutischen Einsatz bei Überexpression der Proteinase-Inhibitor-Genen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einfacher Weise durch an sich bekannte Methoden der Peptid- bzw. Nucleotidsynthese herstellbar. Einer gentechnischen Herstellung der Verbindungen steht ebenfalls nichts im Wege.

Der Fachmann erkennt, daß bei den Polypeptiden gemäß der Erfindung auch Fragmente verwendet werden können, sofern sie die inhibitorischen Eigenschaften der Serin-Proteinase-Inhibitoren beibehalten. Das Auffinden solcher Fragmente ist dem Fachmann bekannt. So erfolgt dies beispielsweise durch gezielte enzymatische Spaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Es können auch in den Seitenketten modifizierte Aminosäuren eingesetzt werden. Auch N- und C-terminal modifizierte Polypeptide kommen in Betracht. Insbesondere können phosphorylierte, glycosylierte, methylierte, acetylierte oder in ähnlicher Weise modifizierte Polypeptide eingesetzt werden, sofern sie die Wirkung der Serin-Proteinase-Inhibitoren nicht relevant beeinträchtigen.

Bei den Nucleinsäuren gemäß der Erfindung kommen auch Derivate in Betracht, die je nach Codon Usage modifizierte Tripletstrukturen aufweisen. Desweiteren sind als Nucleinsäuren gemäß der Erfindung auch solche zu verstehen, die durch Nucleasen gegenüber den nativen Verbindungen weniger stark abgebaut werden, beispielsweise die entsprechenden SODN-Derivate, die in der Antisense-Technologie üblicherweise eingesetzt werden, um die Antisense-Strukturen gegenüber enzymatischen Angriffen stabiler auszugestalten.

Auch mit den Polypeptiden homologe Strukturen kommen in Betracht. Dies sind insbesondere Polypeptidstrukturen, bei denen Aminosäuren ausgetauscht sind. So können beispielsweise konservative Aminosäuresubstitutionen in hochkonservierten Regionen wie folgt berücksichtigt werden: Jede Isoleucin-, Valin- und Leucin-Aminosäure kann gegen eine andere dieser Aminosäuren ausgetauscht sein, Aspartat kann gegen Glutamat und umgekehrt ausgetauscht sein, Glutamin gegen Asparagin

und umgekehrt, Serin gegen Trionin und umgekehrt. Konservative Aminosäuresubstitutionen in weniger hochkonservierten Regionen können wie folgt sein: Jede der Aminosäuren Isoleucin, Valin und Leucin gegen jede andere Aminosäuren, Aspartat gegen Glutamat und umgekehrt, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Theonin und umgekehrt, Glycin gegen Alanin und umgekehrt, Alanin gegen Valin und umgekehrt, Methionin gegen jede der Aminosäuren Leucin, Isoleucin oder Valin, Lysin gegen Arginin und umgekehrt, eine der Aminosäuren Aspartat oder Glutamat gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Histidin gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Glutamin gegen Glutamat und umgekehrt und Asparagin gegen Aspartat und umgekehrt.

Die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Peptide wird durch das folgende Beispiel erläutert.

Beispiel

Messung der Proteinase Inhibition durch HF 7665

Meßansatz:

84 μ l	Meßpuffer (0,1 M HEPES, pH 7.5; 0,5 M NaCl ₂)
1 μ l	Trypsin (1 mg/ml in 1 mM HCl, 20 mM CaCl ₂)
5 μ l	L-BABNA (6 mg/ml N α -Benzoyl-L-Arginine-p-Nitro-anilide Hydrochloride)
10 μ l	Proteinase-Inhibitor (10 μ M bzw. 75 μ g/ml HF 7665 in H ₂ O).

Die Reaktion wurde durch Zugabe des chromogenen Substrates gestartet und der Substratumsatz mittels Photometer bei $\lambda = 405$ nm verfolgt. Nach ca. fünf Minuten wurden 10 μ l Proteinase-Inhibitor bzw. entsprechende Kontrollen dazugegeben und der weitere Extinktionsverlauf beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, daß HF 7665 in einer Endkonzentration von ca. 1 μ M bzw. 7,5 μ g/ml einen inhibitorischen Effekt auf Trypsin besitzt. Kontrollversuche mit entsprechenden Mengen an BSA (7,5 μ g/ml) und Acetonitril/TFA (0,8% ACN/0,001% TFA) zeigten keine Trypsininhibierung. Weiterhin konnte kein inhibitorischer Effekt von HF 7665 auf Chymotrypsin bei einem ähnlichen Test beobachtet werden.

Figur 3 zeigt, daß sich nach Zugabe von HF 7665 der Substratumsatz durch Trypsininhibierung um ca. 30% mindert.

A n s p r ü c h e

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor eine Domäne mit vier Cysteinen aufweist und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein der Domäne eine Sequenz von 13 Aminosäuren, zwischen dem zweiten und dritten Cystein der Domäne eine Sequenz von 18 Aminosäuren und zwischen dem dritten und vierten Cystein der Domäne eine Sequenz von 2 Aminosäuren befindet.

2. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Domäne zwischen dem ersten und dem zweiten Cystein ausgewählt wird aus

HEFQAFMKNGKLF,
DDFKKGERDGDFI,
SAFRPFVRNGRLG,
KEYEKQVRNGRLF,
SQYQNQAKNGILF,
NEYRKLVRNGKLA,

SEYRKSRKNGRLF,
SEFRDQVRNGTLI,
SEYRHYVRNGRLP,
DEFRRLLQNGKLF,
AEYREQMKNGRLS oder
DEFRSQMKNGKLI.

3. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz zwischen dem zweiten und dem dritten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

PQDKKFFQSLDGIMFINK,
TRENDPVLGPDGKTHGNK,
TRESDPVRGPDGRMHGNK,
TRENDPIRGPDGKMHGNL,
TRENDPIQGPDGKVHGNT,
TRESDPVRGPDGKTHGNK.

TRENDPIQGPDGKMHGNT,
TREHNPVRGPDGKMHGNK,
TRENDPIEGLDGKIHGNT,
TRENDPVRGPDGKTHGNK,
TRESDPVRDADGKSYNNQ oder

4. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz

zwischen dem dritten und dem vierten Cystein der Domäne ausgewählt wird aus

AT, AL, AM, SM oder TM.

5. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einer der Formeln

R_1 -C-HEFQAFMKNGKLF-C-PQDKKFFQSLDGIMFINK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGDFI-C-PDYEEAVCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEQVRNGRLF-C-TRESDPVRGPDGRMHGNK-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNGILF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKSRRNGRLF-C-TRENDPIQGPDKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTLI-C-TREHNPVRGPDGKMHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGKIHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGRSL-C-TRESDPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKNGLI-C-TRESDPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 ,

worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 1.000 Aminosäuren ist.

6. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- er zwischen dem ersten und dem vierten Cystein und/oder dem zweiten und dem dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder
- er zwischen dem ersten und dem fünften und/oder dem zweiten und dem vierten und/oder dem dritten und dem sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

7. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Fragment von VAKTI-1 (Seq. ID Nr. 1) oder VAKTI-2 (Seq. ID Nr. 2) handelt.
8. Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um HF 6479 (Seq. ID Nr. 3) oder HF 7665 (Seq. ID Nr. 4) handelt.
9. Nucleinsäure, kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 9 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 9.
12. Verwendung des Serin-Proteinase-Inhibitors nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel.
13. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der

Gentherapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 12.

14. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
15. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Gene verhindern (Anti-sense Verbindungen).
16. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 14 und/oder 15 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 14 und/oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8 codierenden Bereichen verbunden sind.
19. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 bis 8 genannten Verbindungen beteiligt ist.
20. DNA gemäß Anspruch 19 mit der Seq. ID Nr. 5 oder Seq. ID Nr. 6.

1 / 6

Figur 1

VAKTI-1 cDNA und Translation in Aminosäuresequenz

Frame 2

ATG CAT GGA GTG GAC CTG TAG GCG ACT TGC ATC GTC TTC AAC M K I A
 10 19 28 37 46 55
 |-----MEMC-1----->
 |----->HF6479
 T V S V L L P L A L C L I Q D A A S K N
 ACA GTG TCA GTG CTT CTG CCC TTG GCT CTT TGC CTC ATA CAA GAT GCT GCC AGT AAG AAT
 64 73 82 91 100 109
 -----MEMC-1-----> -----CHEF-1----->
 E D Q E M C H E F Q A F M K N G K L F C
 GAA GAT CAG GAA ATG TGC CAT GAA TTT CAG GCA TTT ATG AAA AAT GGA AAA CTG TTC TGT
 124 133 142 151 160 169
 <-----CHEF-14----->
 <-----CHEF-11-----> <-----CHEF-2----->
 P Q D K K F F Q S L D G I M F I N K C A
 CCC CAG GAT AAG AAA TTT TTT CAA AGT CTT GAT GGA ATA ATG TTC ATC AAT AAA TGT GCC
 184 193 202 211 220 229
 <-----CHEF-2-----> HF6479 <-----|
 T C K M I L E K E A K S Q I K R A R H L A
 ACG TGC AAA ATG ATA CTG GAA AAA GAA GCA AAA TCA CAG AAG AGG GCC AGG CAT TTA GCA
 244 253 262 271 280 289
 R A P K A T A P T E L N C D D F K K G E
 AGA GCT CCC AAG GCT ACT GCC CCA ACA GAG CTG AAT TGT GAT GAT TTT AAA AAA GGA GAA
 304 313 322 331 340 349
 R D G D F I C P D Y Y E A V C G T D G K
 AGA GAT GGG GAT TTT ATC TGT CCT GAT TAT TAT GAA GCT GTT TGT GGC ACA GAT GGG AAA
 364 373 382 391 400 409
 T Y D N R C A L C A E N A K T G S Q I G
 ACA TAT GAC AAC AGA TGT GCA CTG TGT GCT GAG AAT GCG AAA ACC GGG TCC CAA ATT GGT
 424 433 442 451 460 469
 V K S E G E C K S S N P E Q V R S I V S
 GTA AAA AGT GAA GGG GAA TGT AAG AGC AGT AAT CCA GAG CAG GTG AGG TCA ATT GTC AGC
 484 493 502 511 520 529
 L M G N T G R L T S N S K STOP
 CTG ATG GGA AAT ACT GGG AGG CTA ACT TCA AAT AGT AAG TAG GTG CTG TCC TCT TCC TTC
 544 553 562 571 580 589
 TTA GGT GGG AGC CTT GGA AGG AAT TAA TTC TTG CTT TAT GTG AAA TGG AAT ACC CAG TTA
 604 613 622 631 640 649
 CTG CCC ACT AAT ATG AAA AAG CTA ATT ATA GTC TCT GAA ACT GGA TCA GAT TAC TTT GGT
 664 673 682 691 700 709
 GGT TAA GAT CTT TCA ATC TAT TGC TGC TTT GTA T
 724 733 742 749

Figur 2

2 / 6

VAKTI-2 cDNA und Translation in Aminosäuresequenz

Frame 2

ATG	CAT	GGA	GTG	GAC	CTG	TAG	GCG	ACT	TGC	ATC	GTC	TTC	AAC	M	K	I	A
		10			19			28			37			46			55
T	V	S	V	L	L	P	L	A	L	C	L	I	Q	D	A	A	S
ACA	GTG	TCA	GTG	CTT	CTG	CCC	TTG	GCT	CTT	TGC	CTC	ATA	CAA	GAT	GCT	GCC	AGT
		64			73			82			91			100			109
Repeat 1																	
E	D	Q	E	M	C	H	E	F	Q	A	F	M	K	N	G	K	L
GAA	GAT	CAG	GAA	ATG	TGC	CAT	GAA	TTT	CAG	GCA	TTT	ATG	AAA	AAT	GGA	AAA	CTG
		124			133			142			151			160			169
P	Q	D	K	K	F	F	Q	S	L	D	G	I	M	F	I	N	K
CCC	CAG	GAT	AAG	AAA	TTT	TTT	CAA	AGT	CTT	GAT	GGA	ATA	ATG	TTC	ATC	AAT	AAA
		184			193			202			211			220			229
HF 6479 <—																	
T	C	K	M	I	L	E	K	E	A	K	S	Q	I	K	R	A	R
ACG	TGC	AAA	ATG	ATA	CTG	GAA	AAA	GAA	GCA	AAA	TCA	CAG	AAG	AGG	GCC	AGG	CAT
		244			253			262			271			280			289
Typische Kazal-Domäne																	
R	A	P	K	A	T	A	P	T	E	L	N	C	D	D	F	K	K
AGA	GCT	CCC	AAG	GCT	ACT	GCC	CCA	ACA	GAG	CTG	AAT	TGT	GAT	GAT	TTT	AAA	AAA
		304			313			322			331			340			349
R	D	G	D	F	I	C	P	D	Y	Y	E	A	V	C	G	T	D
AGA	GAT	GGG	GAT	TTT	ATC	TGT	CCT	GAT	TAT	TAT	GAA	GCT	GTT	TGT	GGC	ACA	GAT
		364			373			382			391			400			409
T	Y	D	N	R	C	A	L	C	A	E	N	A	K	T	G	S	Q
ACA	TAT	GAC	AAC	AGA	TGT	GCA	CTG	TGT	GCT	GAG	AAT	GCG	AAA	ACC	GGG	TCC	CAA
		424			433			442			451			460			469
Repeat 2																	
V	K	S	E	G	E	C	K	S	S	N	P	E	Q	D	V	C	S
GTA	AAA	AGT	GAA	GGG	GAA	TGT	AAG	AGC	AGT	AAT	CCA	GAG	CAG	GAT	GTA	TGC	AGT
		484			493			502			511			520			529
R	P	F	V	R	N	G	R	L	G	C	T	R	E	N	D	P	V
CGG	CCC	TTT	GTT	AGA	AAT	GGA	AGA	CTT	GGA	TGC	ACA	AGG	GAA	AAT	GAT	CCT	GTT
		544			553			562			571			580			589
P	D	G	K	T	H	G	N	K	C	A	M	C	A	E	L	F	L
CCT	GAT	GGG	AAG	ACG	CAT	GGC	AAT	AAG	TGT	GCA	ATG	TGT	GCT	GAG	CTG	TTT	TTA
		604			613			622			631			640			649
A	E	N	A	K	R	E	G	E	T	R	I	R	R	N	A	E	K
GCT	GAA	AAT	GCC	AAG	CGA	GAG	GGT	GAA	ACT	AGA	ATT	CGA	CGA	AAT	GCT	GAA	AAG
		664			673			682			691			700			709
Repeat 3																	
C	K	E	Y	E	K	Q	V	R	N	G	R	L	F	C	T	R	E
TGC	AAG	GAA	TAT	GAA	AAA	CAA	GTG	AGA	AAT	GGA	AGG	CTT	TTT	TGT	ACA	CGG	GAG
		724			733			742			751			760			769
P	V	R	G	P	D	G	R	M	H	G	N	K	C	A	L	C	A
CCA	GTC	CGT	GGC	CCT	GAC	GGC	AGG	ATG	CAT	GGC	AAC	AAA	TGT	GCC	CTG	TGT	GCT
		784			793			802			811			820			829
F	K	R	R	F	S	E	E	N	S	K	T	D	Q	N	L	G	K
TTC	AAG	CGG	CGT	TTT	TCA	GAG	GAA	AAC	AGT	AAA	ACA	GAT	CAA	AAT	TTG	GGA	AAA
		844			853			862			871			880			889

3 / 6

Repeat 4

E K T K V K R E I V K L C S Q Y Q N Q A
 GAA AAA ACT AAA GTT AAA AGA GAA ATT GTG AAA CTC TGC AGT CAA TAT CAA AAT CAG GCA
 904 913 922 931 940 949

 K N G I L F C T R E N D P I R G P D G K
 AAG AAT GGA ATA CTT TTC TGT ACC AGA GAA AAT GAC CCT ATT CGT GGT CCA GAT GGG AAA
 964 973 982 991 1000 1009

 M H G N L C S M C Q V Y F Q A E N E E K
 ATG CAT GGC AAC TTG TGT TCC ATG TGT CAA GTC TAC TTC CAA GCA GAA AAT GAA GAA AAG
 1024 1033 1042 1051 1060 1069

|—> HF 7665
 K K A E A R A R N K R I E S G K A T S Y A
 AAA AAG GCT GAA GCA CGA GCT AGA AAC AAA AGA GAA TCT GGA AAA GCA ACC TCA TAT GCA
 1084 1093 1102 1111 1120 1129

Repeat 5

* #
 E L C N E Y R K L V R N G K L A C T R E
 GAG CTT TGC AAT GAA TAT CGA AAG CTT GTG AGG AAC GGA AAA CTT GCT TGC ACC AGA GAG
 1144 1153 1162 1171 1180 1189

 N D P I Q G P D G K V H G N T C S M C E
 AAC GAT CCT ATT CAG GGC CCA GAT GGG AAA GTG CAC GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAG
 1204 1213 1222 1231 1240 1249

HF 7665 <—|
 V F F Q A E E E E K K K K E G E S R N K
 GTT TTT TTC CAA GCA GAA GAA GAA AAG AAA AAG AAG GAA GGC GAA TCA AGA AAC AAA
 1264 1273 1282 1291 1300 1309

Repeat 6

*
 R Q S K S T A S F E E L C S E Y R K S R
 AGA CAA TCT AAG AGT ACA GCT TCC TTT GAG GAG TTG TGT AGT GAA TAC CGC AAA TCC AGG
 1324 1333 1342 1351 1360 1369

 K N G R L F C T R E N D P I Q G P D G K
 AAA AAC GGA CGG CTT TTT TGC ACC AGA GAG AAT GAC CCC ATC CAG GGC CCA GAT GGG AAA
 1384 1393 1402 1411 1420 1429

 M H G N T C S M C E A F F Q Q E E R A R
 ATG CAT GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAG GCC TTC TTT CAA CAA GAA GAA AGA GCA AGA
 1444 1453 1462 1471 1480 1489

Repeat 7

*
 A K A K R E A A K E I C S E F R D Q V R
 GCA AAG GCT AAA AGA GAA GCT GCA AAG GAA ATC TGC AGT GAA TTT CGG GAC CAA GTG AGG
 1504 1513 1522 1531 1540 1549

 N G T L I C T R E H N P V R G P D G K M
 AAT GGA ACA CTT ATA TGC ACC AGG GAG CAT AAT CCT GTC CGT GGA CCA GAT GGC AAA ATG
 1564 1573 1582 1591 1600 1609

 H G N K C A M C A S V F K L E E E E K K
 CAT GGA AAC AAG TGT GCC ATG TGT GCC AGT GTG TTC AAA CTT GAA GAA GAA GAG AAG AAA
 1624 1633 1642 1651 1660 1669

N D K E E K G K V E A E K V K R E A V Q
 AAT GAT AAA GAA GAA AAA GGG AAA GTT GAG GCT GAA AAA GTT AAG AGA GAA GCA GTT CAG
 1684 1693 1702 1711 1720 1729

Repeat 8

* #
 E L C S E Y R H Y V R N G R L P C T R E
 GAG CTG TGC AGT GAA TAT CGT CAT TAT GTG AGG AAT GGA CGA CTC CCC TGT ACC AGA GAG
 1744 1753 1762 1771 1780 1789

4 / 6

N D P I E G L D G K I H G N T C S M C E
 AAT GAT CCT ATT GAG GGT CTA GAT GGG AAA ATC CAC GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAA
 1804 1813 1822 1831 1840 1849

A F F Q Q E A K E K E R A E P R A K V K
 GCC TTC TTC CAG CAA GAA GCA AAA GAA AAA GAA AGA GCT GAA CCC AGA GCA AAA GTC AAA
 1864 1873 1882 1891 1900 1909

Repeat 9

R E A E K E T C D E F R R L L Q N G K L
 AGA GAA GCT GAA AAG GAG ACA TGC GAT GAA TTT CGG AGA CTT TTG CAA AAT GGA AAA CTT
 1924 1933 1942 1951 1960 1969

F C T R E N D P V R G P D G K T H G N K
 TTC TGC ACA AGA GAA AAT GAT CCT GTG CGT GGC CCA GAT GGC AAG ACC CAT GGC AAC AAG
 1984 1993 2002 2011 2020 2029

C A M C K A V F Q K E N E E R K R K E E
 TGT GCC ATG TGT AAG GCA GTC TTC CAG AAA GAA AAT GAG GAA AGA AAG AGG AAA GAA GAG
 2044 2053 2062 2071 2080 2089

E D Q R N A A G H G S S G G G G G G N T Q
 GAA GAT CAG AGA AAT GCT GCA GGA CAT GGT TCC AGT GGT GGT GGA GGA GGA AAC ACT CAG
 2104 2113 2122 2131 2140 2149

Repeat 10

D E C A E Y R E Q M K N G R L S C T R E
 GAC GAA TGT GCT GAG TAT CGG GAA CAA ATG AAA AAT GGA AGA CTC AGC TGT ACT CGG GAG
 2164 2173 2182 2191 2200 2209

S D P V R D A D G K S Y N N Q C T M C K
 AGT GAT CCT GTA CGT GAT GCT GAT GGC AAA TCG TAC AAC AAT CAG TGT ACC ATG TGT AAA
 2224 2233 2242 2251 2260 2269

A K L E R E A E R K N E Y S R S R S N G
 GCA AAA TTG GAA AGA GAA GCA GAG AGA AAA AAT GAG TAT TCT CGC TCC AGA TCA AAT GGG
 2284 2293 2302 2311 2320 2329

Repeat 11

T G S E S G K D T C D E F R S Q M K N G
 ACT GGA TCA GAA TCA GGG AAG GAT ACA TGT GAT GAG TTT AGA AGC CAA ATG AAA AAT GGA
 2344 2353 2362 2371 2380 2389

K L I C T R E S D P V R G P D G K T H G
 AAA CTT ATC TGC ACT CGA GAA AGT GAC CCT GTC CGG GGT CCA GAT GGC AAG ACA CAT GGT
 2404 2413 2422 2431 2440 2449

N K C T M C K E K L E R E A A E K K R K
 AAT AAG TGT ACT ATG TGT AAG GAA AAA CTG GAA AGG GAA GCA GCT GAA AAA AAA AGA AAG
 2464 2473 2482 2491 2500 2509

R M K T G A I Q E K G A I Q E K G A M T
 AGG ATG AAG ACA GGA GCA ATA CAG GAG AAA GGA GCA ATA CAG GAG AAA GGA GCA ATG ACA
 2524 2533 2542 2551 2560 2569

K R I C V V N F E A C R E M E S L S A P
 AAG AGG ATC TGT GTC GTG AAT TTC GAA GCA TGC AGA GAA ATG GAA AGC TTA TCT GCA CCA
 2584 2593 2602 2611 2620 2629

5 / 6

E K I T L F E A H M A R C T S I N V L C
 GAG AAA ATA ACC CTG TTC GAG GCC CAT ATG GCA AGA TGC ACA TCA ATA AAT GTG CTA TGT
 2644 2653 2662 2671 2680 2689

V R A S L I E K L M K E K R K M K R N Q
 GTC AGA GCA TCT TTG ATC GAG AAG CTA ATG AAA GAA AAA AGA AAG ATG AAG AGA AAT CAA
 2704 2713 2722 2731 2740 2749

V A S P Q I M Q R M S A V N F E T I STOP
 GTA GCA AGC CCT CAA ATA ATG CAA AGG ATG AGT GCA GTG AAT TTC GAA ACT ATA TAA GGA
 2764 2773 2782 2791 2800 2809

ACA ATG AAC TCA TCT GCC CTA GAG AGA ATG ACC CAG TGC ACG GTG CTG ATG GAA AGT TCT
 2824 2833 2842 2851 2860 2869

ATA CAA ACA AGT GCT ACA TGT GCA GAG CTG TCT TTC TAA CAG AAG CTT TGG AAA GGG CAA
 2884 2893 2902 2911 2920 2929

AGC TTC AAG AAA AAC CAT CCC ATG TTA GAG CTT CTC AAG AGG AAG ACA GCC CAG ACT CTT
 2944 2953 2962 2971 2980 2989

TCA GTT CTC TGG ATT CTG AGA TGT GCA AAG ACT ACC GAG TAT TGC CCA GGA TAG GCT ATC
 3004 3013 3022 3031 3040 3049

TTT GTC CAA AGG ATT TAA AGC CTG TCT GTG GTG ACG ATG GCC AAA CCT ACA ACA ATC CTT
 3064 3073 3082 3091 3100 3109

GCA TGC TCT GTC ATG AAA ACC TGA TAC GCC AAA CAA ATA CAC ACA TCC GCA GTA CAG GGA
 3124 3133 3142 3151 3160 3169

AGT GTG AGG AGA GCA GCA CCC CAG GAA CCA CCG CAG CCA GCA TGC CCC CGT TTG ACG AAT
 3184 3193 3202 3211 3220 3229

GAC AGG AAG ATT GTT GAA AGC CAT GAG GGA AAA AAT AAA CCC CAG TTT TGA ATC ACC TAC
 3244 3253 3262 3271 3280 3289

CTT CAC CAT CTG TAT ATA CAA AGA ATT TTT CGG AGC TTG TTT TAT TTG CTA TAG AAA ACA
 3304 3313 3322 3331 3340 3349

ATA CAG AGC TTT TGG GAA TGG AAT CAC TGA TTT TCA GTC TTT TCC ATT TCT TTC CTC CTA
 3364 3373 3382 3391 3400 3409

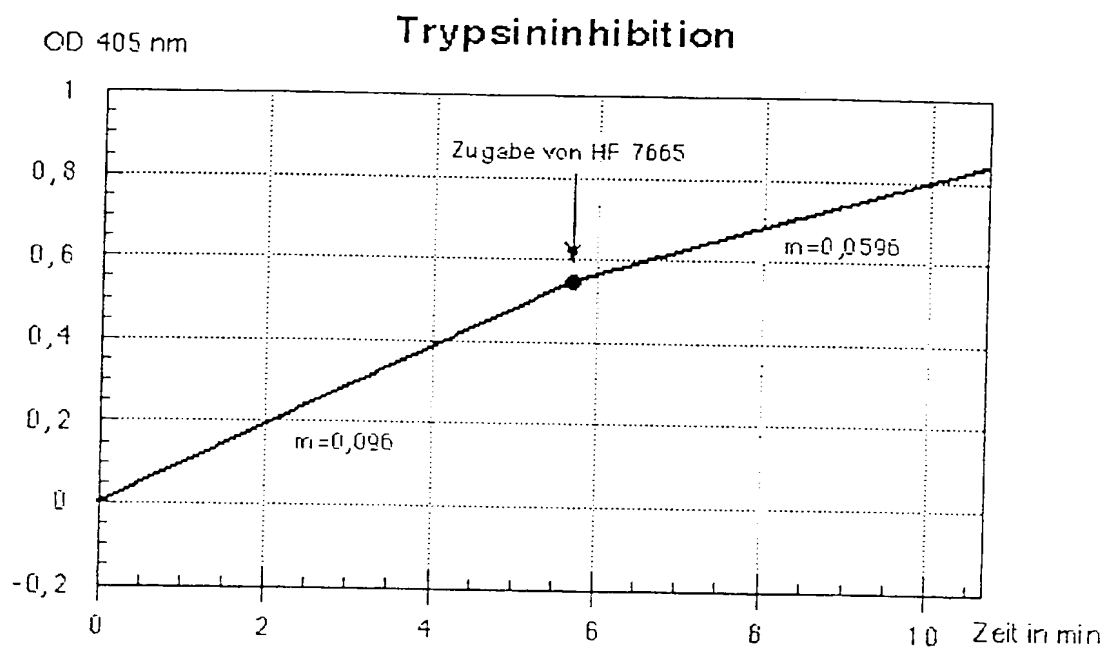
GAA TCT GTG ATC TGA GGG TAT AAA GAC ATT TCC ACC AAG TTT GAG CCC TCA AAA TGT CCT
 3424 3433 3442 3451 3460 3469

Polyadenylierungssignal

GAT TAC AAT GCT GTC TGT CCA ACT GCC TGT TCA ATA AAA GTA AAC TCA GCA GAA AAA....
 3484 3493 3502 3511 3520 3529

.....Poly(A)-Tail

Figur 3



SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Prof. Dr. Wolf-Georg Forssmann
- (B) STRASSE: Feodor-Lynen-Str. 31
- (C) ORT: Hannover
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 30625

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Serin-Proteinase-Inhibitoren

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 34

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 177 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

```

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
1           5           10           15
Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
20           25           30
Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
35           40           45
Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
50           55           60
Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
65           70           75           80
Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
85           90           95
Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
100          105          110
Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
115          120          125
Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
130          135          140
Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Val Arg
145          150          155          160

```

Ser Ile Val Ser Leu Met Gly Asn Thr Gly Arg Leu Thr Ser Asn Ser
165 170 175

Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 922 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met 1	Lys	Ile	Ala	Thr 5	Val	Ser	Val	Leu	Leu 10	Pro	Leu	Ala	Leu	Cys 15	Leu
Ile	Gln	Asp	Ala 20	Ala	Ser	Lys	Asn	Glu 25	Asp	Gln	Glu	Met	Cys 30	His	Glu
Phe	Gln	Ala 35	Phe	Met	Lys	Asn	Gly 40	Lys	Leu	Phe	Cys 45	Pro	Gln	Asp	Lys
Lys	Phe 50	Phe	Gln	Ser	Leu	Asp 55	Gly	Ile	Met	Phe	Ile 60	Asn	Lys	Cys	Ala
Thr 65	Cys	Lys	Met	Ile	Leu 70	Glu	Lys	Glu	Ala	Lys 75	Ser	Gln	Lys	Arg	Ala 80
Arg	His	Leu	Ala	Arg 85	Ala	Pro	Lys	Ala	Thr 90	Ala	Pro	Thr	Glu 95	Leu	Asn
Cys	Asp	Asp	Phe 100	Lys	Lys	Gly	Glu	Arg 105	Asp	Gly	Asp	Phe	Ile 110	Cys	Pro
Asp	Tyr	Tyr 115	Glu	Ala	Val	Cys	Gly 120	Thr	Asp	Gly	Lys	Thr 125	Tyr	Asp	Asn
Arg 130	Cys	Ala	Leu	Cys	Ala	Glu 135	Asn	Ala	Lys	Thr	Gly 140	Ser	Gln	Ile	Gly
Val 145	Lys	Ser	Glu	Gly	Glu 150	Cys	Lys	Ser	Ser	Asn 155	Pro	Glu	Gln	Asp	Val 160
Cys	Ser	Ala	Phe	Arg 165	Pro	Phe	Val	Arg	Asn 170	Gly	Arg	Leu	Gly	Cys 175	Thr
Arg	Glu	Asn	Asp 180	Pro	Val	Leu	Gly	Pro 185	Asp	Gly	Lys	Thr	His 190	Gly	Asn
Lys	Cys	Ala 195	Met	Cys	Ala	Glu	Leu 200	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala 205	Glu	Asn	Ala
Lys	Arg 210	Glu	Gly	Glu	Thr	Arg 215	Ile	Arg	Arg	Asn	Ala 220	Glu	Lys	Asp	Phe
Cys 225	Lys	Glu	Tyr	Glu	Lys 230	Gln	Val	Arg	Asn	Gly 235	Arg	Leu	Phe	Cys	Thr 240

Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly Asn
 245 250 255
 Lys Cys Ala Leu Cys Ala Glu Ile Phe Lys Arg Arg Phe Ser Glu Glu
 260 265 270
 Asn Ser Lys Thr Asp Gln Asn Leu Gly Lys Ala Glu Glu Lys Thr Lys
 275 280 285
 Val Lys Arg Glu Ile Val Lys Leu Cys Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala
 290 295 300
 Lys Asn Gly Ile Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly
 305 310 315 320
 Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Leu Cys Ser Met Cys Gln Val Tyr
 325 330 335
 Phe Gln Ala Glu Asn Glu Glu Lys Lys Lys Ala Glu Ala Arg Ala Arg
 340 345 350
 Asn Lys Arg Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn
 355 360 365
 Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu
 370 375 380
 Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys
 385 390 395 400
 Ser Met Cys Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys
 405 410 415
 Lys Glu Gly Glu Ser Arg Asn Lys Arg Gln Ser Lys Ser Thr Ala Ser
 420 425 430
 Phe Glu Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg
 435 440 445
 Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys
 450 455 460
 Met His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln Gln Glu
 465 470 475 480
 Glu Arg Ala Arg Ala Lys Ala Lys Arg Glu Ala Ala Lys Glu Ile Cys
 485 490 495
 Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile Cys Thr Arg
 500 505 510
 Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Lys
 515 520 525
 Cys Ala Met Cys Ala Ser Val Phe Lys Leu Glu Glu Glu Glu Lys Lys
 530 535 540
 Asn Asp Lys Glu Glu Lys Gly Lys Val Glu Ala Glu Lys Val Lys Arg
 545 550 555 560
 Glu Ala Val Gln Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn
 565 570 575
 Gly Arg Leu Pro Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp
 580 585 590

Gly Lys Ile His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln
 595 600 605
 Gln Glu Ala Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Pro Arg Ala Lys Val Lys
 610 615 620
 Arg Glu Ala Glu Lys Glu Thr Cys Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln
 625 630 635 640
 Asn Gly Lys Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro
 645 650 655
 Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Ala Met Cys Lys Ala Val Phe
 660 665 670
 Gln Lys Glu Asn Glu Glu Arg Lys Arg Lys Glu Glu Glu Asp Gln Arg
 675 680 685
 Asn Ala Ala Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr Gln
 690 695 700
 Asp Glu Cys Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
 705 710 715 720
 Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr
 725 730 735
 Asn Asn Gln Cys Thr Met Cys Lys Ala Lys Leu Glu Arg Glu Ala Glu
 740 745 750
 Arg Lys Asn Glu Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Asn Gly Thr Gly Ser Glu
 755 760 765
 Ser Gly Lys Asp Thr Cys Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly
 770 775 780
 Lys Leu Ile Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly
 785 790 795 800
 Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Thr Met Cys Lys Glu Lys Leu Glu Arg
 805 810 815
 Glu Ala Ala Glu Lys Lys Arg Lys Arg Met Lys Thr Gly Ala Ile Gln
 820 825 830
 Glu Lys Gly Ala Ile Gln Glu Lys Gly Ala Met Thr Lys Arg Ile Cys
 835 840 845
 Val Val Asn Phe Glu Ala Cys Arg Glu Met Glu Ser Leu Ser Ala Pro
 850 855 860
 Glu Lys Ile Thr Leu Phe Glu Ala His Met Ala Arg Cys Thr Ser Ile
 865 870 875 880
 Asn Val Leu Cys Val Arg Ala Ser Leu Ile Glu Lys Leu Met Lys Glu
 885 890 895
 Lys Arg Lys Met Lys Arg Asn Gln Val Ala Ser Pro Gln Ile Met Gln
 900 905 910
 Arg Met Ser Ala Val Asn Phe Glu Thr Ile
 915 920

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 55 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu Phe Gln Ala Phe Met Lys
 1 5 10 15
 Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys Lys Phe Phe Gln Ser Leu
 20 25 30
 Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala Thr Cys Lys Met Ile Leu
 35 40 45
 Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln
 50 55

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 68 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn Glu Tyr Arg
 1 5 10 15
 Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro
 20 25 30
 Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys
 35 40 45
 Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Lys Glu Gly
 50 55 60
 Glu Ser Arg Asn
 65

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 748 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ATGCATGGAG TGGACCTGTA GGCGACTTGC ATCGTCTTCA ACATGAAGAT AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC TGCCCTTGGC TCTTTGCCTC ATACAAGATG CTGCCAGTAA GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT GCCATGAATT TCAGGCATTT ATGAAAAATG GAAAACTGTT CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT TTTTCAAAG TCTTGATGGA ATAATGTTCA TCAATAAATG TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC TGGAAAAAGA AGCAAAATCA CAGAAGAGGG CCAGGCATTT AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA CTGCCCCAAC AGAGCTGAAT TGTGATGATT TTAAAAAAGG AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA TCTGTCCTGA TTATTATGAA GCTGTTTGTG GCACAGATGG GAAAACATAT	420
GACAACAGAT GTGCACTGTG TGCTGAGAAT GCGAAAACCG GGTCCCAAAT TGGTGTAATA	480
AGTGAAGGGG AATGTAAGAG CAGTAATCCA GAGCAGGTGA GGTCAATTGT CAGCCTGATG	540
GGAAATACTG GGAGGCTAAC TTCAAATAGT AAGTAGGTGC TGTCCTCTTC CTTCTTAGGT	600
GGGAGCCTTG GAAGGAATTA ATTCTTGCTT TATGTGAAAT GGAATACCCA GTTACTGCCC	660
ACTAATATGA AAAAGCTAAT TATAGTCTCT GAAACTGGAT CAGATTACTT TGGTGGTTAA	720
GATCTTTCAA TCTATTGCTG CTTTGTAT	748

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 3531 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

ATGCATGGAG TGGACCTGTA GGCGACTTGC ATCGTCTTCA ACATGAAGAT AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC TGCCCTTGGC TCTTTGCCTC ATACAAGATG CTGCCAGTAA GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT GCCATGAATT TCAGGCATTT ATGAAAAATG GAAAACTGTT CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT TTTTCAAAG TCTTGATGGA ATAATGTTCA TCAATAAATG TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC TGGAAAAAGA AGCAAAATCA CAGAAGAGGG CCAGGCATTT AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA CTGCCCCAAC AGAGCTGAAT TGTGATGATT TTAAAAAAGG AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA TCTGTCCTGA TTATTATGAA GCTGTTTGTG GCACAGATGG GAAAACATAT	420
GACAACAGAT GTGCACTGTG TGCTGAGAAT GCGAAAACCG GGTCCCAAAT TGGTGTAATA	480
AGTGAAGGGG AATGTAAGAG CAGTAATCCA GAGCAGGATG TATGCAGTGC TTTTCGGCCC	540
TTTGTTAGAA ATGGAAGACT TGGATGCACA AGGGAAAATG ATCCTGTTCT TGGTCCTGAT	600
GGGAAGACGC ATGGCAATAA GTGTGCAATG TGTGCTGAGC TGTTTTTAA AGAAGCTGAA	660

AATGCCAAGC GAGAGGGTGA AACTAGAATT CGACGAAATG CTGAAAAGGA TTTTGTCAAG 720
GAATATGAAA AACAAGTGAG AAATGGAAGG CTTTTTTGTA CACGGGAGAG TGATCCAGTC 780
CGTGCCCTG ACGGCAGGAT GCATGGCAAC AAATGTGCCC TGTGTGCTGA AATTTTCAAG 840
CGGCGTTTTT CAGAGGAAAA CAGTAAAACA GATCAAAATT TGGGAAAAGC TGAAGAAAAA 900
ACTAAAGTTA AAAGAGAAAT TGTGAACTC TGCAGTCAAT ATCAAAATCA GGCAAAGAAT 960
GGAATACTTT TCTGTACCAG AGAAAATGAC CCTATTCTGT GTCCAGATGG GAAAATGCAT 1020
GGCAACTTGT GTTCCATGTG TCAAGTCTAC TTCCAAGCAG AAAATGAAGA AAAGAAAAAG 1080
GCTGAAGCAC GAGCTAGAAA CAAAAGAGAA TCTGGAAAAG CAACCTCATA TGCAGAGCTT 1140
TGCAATGAAT ATCGAAAGCT TGTGAGGAAC GGAAAACCTG CTTGCACCAG AGAGAACGAT 1200
CCTATTCTAGG GCCCAGATGG GAAAGTGCAC GGCAACACCT GCTCCATGTG TGAGGTTTTT 1260
TTCCAAGCAG AAGAAGAAGA AAAGAAAAAG AAGGAAGGCG AATCAAGAAA CAAAAGACAA 1320
TCTAAGAGTA CAGCTTCCTT TGAGGAGTTG TGTAGTGAAT ACCGCAAATC CAGGAAAAAC 1380
GGACGGCTTT TTTGCACCAG AGAGAATGAC CCCATCCAGG GCCCAGATGG GAAAATGCAT 1440
GGCAACACCT GCTCCATGTG TGAGGCCTTC TTTCAACAAG AAGAAAGAGC AAGAGCAAAG 1500
GCTAAAAGAG AAGCTGCAAA GGAAATCTGC AGTGAATTTT GGGACCAAGT GAGGAATGGA 1560
ACACTTATAT GCACCAGGGA GCATAATCCT GTCCGTGGAC CAGATGGCAA AATGCATGGA 1620
AACAAGTGTG CCATGTGTGC CAGTGTGTTT AAACCTGAAG AAGAAGAGAA GAAAATGAT 1680
AAAGAAGAAA AAGGGAAAGT TGAGGCTGAA AAAGTTAAGA GAGAAGCAGT TCAGGAGCTG 1740
TGCAGTGAAT ATCGTCATTA TGTGAGGAAT GGACGACTCC CCTGTACCAG AGAGAATGAT 1800
CCTATTGAGG GTCTAGATGG GAAAATCCAC GGCAACACCT GCTCCATGTG TGAAGCCTTC 1860
TTCCAGCAAG AAGCAAAAGA AAAAGAAAGA GCTGAACCCA GAGCAAAAAGT CAAAAGAGAA 1920
GCTGAAAAGG AGACATGCGA TGAATTTTCG AGACTTTTGC AAAATGGAAA ACTTTTCTGC 1980
ACAAGAGAAA ATGATCCTGT GCGTGGCCCA GATGGCAAGA CCCATGGCAA CAAGTGTGCC 2040
ATGTGTAAGG CAGTCTTCCA GAAAGAAAAT GAGGAAAGAA AGAGGAAAGA AGAGGAAGAT 2100
CAGAGAAATG CTGCAGGACA TGGTTCCAGT GGTGGTGGAG GAGGAAACAC TCAGGACGAA 2160
TGTGCTGAGT ATCGGGAACA AATGAAAAAT GGAAGACTCA GCTGTACTCG GGAGAGTGAT 2220
CCTGTACGTG ATGCTGATGG CAAATCGTAC AACAATCAGT GTACCATGTG TAAAGCAAAA 2280
TTGGAAAGAG AAGCAGAGAG AAAAAATGAG TATTCTCGCT CCAGATCAAA TGGGACTGGA 2340
TCAGAATCAG GGAAGGATAC ATGTGATGAG TTTAGAAGCC AAATGAAAAA TGGAAAACCT 2400
ATCTGCACTC GAGAAAGTGA CCCTGTCCGG GTCCAGATG GCAAGACACA TGGTAATAAG 2460
TGTACTATGT GTAAGGAAAA ACTGGAAAGG GAAGCAGCTG AAAAAAAAAG AAAGAGGATG 2520
AAGACAGGAG CAATACAGGA GAAAGGAGCA ATACAGGAGA AAGGAGCAAT GACAAAGAGG 2580
ATCTGTGTCG TGAATTTTCA AGCATGCAGA GAAATGGAAA GCTTATCTGC ACCAGAGAAA 2640
ATAACCCTGT TCGAGGCCCA TATGGCAAGA TGCACATCAA TAAATGTGCT ATGTGTCAGA 2700

GCATCTTTGA TCGAGAAGCT AATGAAAGAA AAAAGAAAGA TGAAGAGAAA TCAAGTAGCA	2760
AGCCCTCAAA TAATGCAAAG GATGAGTGCA GTGAATTTTCG AAACCTATATA AGGAACAATG	2820
AACTCATCTG CCCTAGAGAG AATGACCCAG TGCACGGTGC TGATGGAAAG TTCTATACAA	2880
ACAAGTGCTA CATGTGCAGA GCTGTCTTTC TAACAGAAGC TTTGGAAAGG GCAAAGCTTC	2940
AAGAAAAACC ATCCCATGTT AGAGCTTCTC AAGAGGAAGA CAGCCCAGAC TCTTTTCAGTT	3000
CTCTGGATTC TGAGATGTGC AAAGACTACC GAGTATTGCC CAGGATAGGC TATCTTTGTC	3060
CAAAGGATTT AAAGCCTGTC TGTGGTGACG ATGGCCAAAC CTACAACAAT CCTTGCATGC	3120
TCTGTCATGA AAACCTGATA CGCCAAACAA ATACACACAT CCGCAGTACA GGGAAGTGTC	3180
AGGAGAGCAG CACCCCAGGA ACCACCGCAG CCAGCATGCC CCCGTTTGAC GAATGACAGG	3240
AAGATTGTTG AAAGCCATGA GGGAAAAAAT AAACCCCACT TTTGAATCAC CTACCTTCAC	3300
CATCTGTATA TACAAAGAAT TTTTCGGAGC TTGTTTTATT TGCTATAGAA AACAATACAG	3360
AGCTTTTGGG AATGGAATCA CTGATTTTCA GTCTTTTCCA TTTCTTTCCT CCTAGAATCT	3420
GTGATCTGAG GGTATAAAGA CATTTCCACC AAGTTTGAGC CCTCAAAATG TCCTGATTAC	3480
AATGCTGTCT GTCCAACCTGC CTGTTCAATA AAAGTAACT CAGCAGAAAA A	3531

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

His	Glu	Phe	Gln	Ala	Phe	Met	Lys	Asn	Gly	Lys	Leu	Phe
1				5					10			

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Ser	Glu	Tyr	Arg	Lys	Ser	Arg	Lys	Asn	Gly	Arg	Leu	Phe
1				5					10			

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn Gly Arg Leu Pro
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln Asn Gly Lys Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala Lys Asn Gly Ile Leu Phe
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

Asn Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly Lys Leu Ile
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

Pro Gln Asp Lys Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 20:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
1 5 10 15

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 21:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 22:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22;

Thr Arg Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 23:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 24:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp Gly Lys Ile His Gly
1 5 10 15

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 25:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
1 5 10 15

Asn Leu

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 26:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 27:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly
1 5 10 15

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 28:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr Asn
1 5 10 15

Asn Gln

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 29:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 30:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

Ala Thr
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 31:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

Ala Leu
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 32:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

Ala Met
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 33:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

Ser Met
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 34:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

Thr Met
1